

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-43251

(43)公開日 平成9年(1997)2月14日

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

G 0 1 N 35/10

識別記号

庁内整理番号

F I

G 0 1 N 35/06

技術表示箇所

D-000

審査請求 未請求 請求項の数3 O L (全 12 頁)

(21)出願番号 特願平7-198750

(22)出願日 平成7年(1995)8月3日

(71)出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(72)発明者 篠原 悦夫

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ  
ンパス光学工業株式会社内

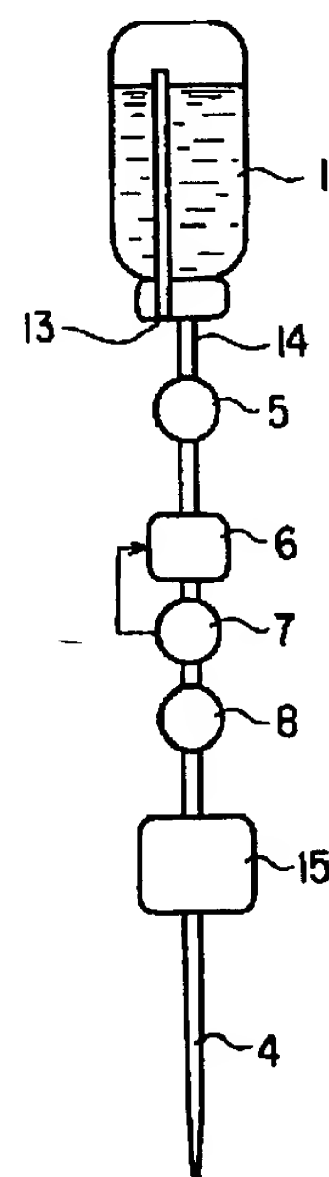
(74)代理人 弁理士 鈴江 武彦

(54)【発明の名称】 分注器

(57)【要約】

【課題】小型化が可能でありながら、精度の良い分注を行ふことのできる分注器を提供する。

【課題を解決する手段】下端側にノズル4を備え、上端側に分注される試薬や試料等の液体を収容した試薬ビン1が装着されるパイプ14を有する。このパイプ14には、上方より下方に向かって第1のマイクロバルブ5、マイクロレギュレータ6、マイクロ圧力センサ7、第2のマイクロバルブ8、並びにマイクロポンプ15が順次設けられている。上記圧力センサ7によりパイプ中を流れる試薬の圧力が測定され、この測定された圧力に基づいて、レギュレータ6は、中を流れる試薬の流量を一定にする。そして、第2のマイクロバルブの開閉時間を制御して試薬をノズルを介して分注する。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体を所定時間、吐出口に流すように開閉可能なバルブとを具備する分注器。

【請求項2】 吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体中に気体を導入して、パイプを流れる液体を気体で一定間隔に分離された一連の液体部分とする気体導入手段と、この一連の液体部分を吐出口に流すように開閉可能なバルブと、このバルブの上流側で液体部分の通過をカウントし、所定数の気体部分の通過に応じて前記バルブを開閉可能な制御手段とを具備する分注器。

【請求項3】 上端に分注される量よりも多い量の液体が供給される容器を備え、前記上端よりも下方に位置する水平部とこの水平部の一端から下方に折曲されこの水平部と前記上端との間に位置した液体溜め部と前記水平部の途中から下方に分岐され先端に吐出口を備えた分岐部とを有するパイプと、前記水平部の他端と分岐部との間の水平部に設けられ、開閉可能な第1のバルブと、前記パイプの分岐部に設けられ、開閉可能な第2のバルブと、第1のバルブが開成され、第2のバルブが閉成されているときに、前記容器を介して供給され、第1のバルブまでの水平部の部分と液体溜め部とに溜められた所定量の液体を、第1のバルブを閉成し、第2のバルブを開成することにより吐出口に流すポンプとを具備する分注器。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、試薬や試料等の液体を所定量ごとに分注する分注器に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年の臨床検査機器の発達はめざましく、自動化、多項目化が進んでいる。これらの装置は、測定項目に対応した試薬や試料を分注器で測定セルに精密に分注し、一定時間反応させた後に、比色測定を行うものである。また、用途に合わせて、試料の特性を検知するセンサー等も搭載できるようになっている。このような自動分析装置は多数の分注器および測光部を有しており、大型であるが大量処理、多項目、緊急処理など多くの機能を有している。

【0003】一方、要素技術としてマイクロマシン技術が発達しており、半導体のリソグラフィ技術を利用してシリコンのマイクロ加工や、また最近ではシリコン以外

の種々の材料を用いて加工も行えるようになっている。

【0004】この様な技術の応用例として本発明者はシリコンで形成した液体流路にセンサーを組み込んだ「センサー構造体及びその製造法」の特開平3-122558で提案している。更に複雑な加工を行ったものとして、東北大の江刺氏等は特開平1-213523、並びに特開平6-95745でマイクロバルブを、また特開平1-266376でマイクロポンプをそれぞれ開示している。また、気体用のバルブはすでに商品化もされており、フルィスター (Fluistor) の商品名で米国のレッドウッドマイクロ (Redwood Microsystems) 社より発売されている。このバルブの大きさは5.5×6.5×2mmであり、30ml/min.の流速を得ることが出来る。

【0005】さらに、マイクロポンプと、マイクロバルブとを組み合わせて分析素子を構成する試みも行われている (特開平1-178641、特開平4-151534、並びに特開平5-240872)。これらはマイクロポンプと、マイクロバルブと、センサーまたは測光部とを組み合わせたもので、マイクロポンプとマイクロバルブで液体をセンサーまたは測光部に移動させて測定を行うというものである。これにより非常に小さな分析ユニットが構成できる。

【0006】また、マイクロマシン技術を応用した分注器として図8に示すように、パイプの途中にマイクロバルブ3と、マイクロポンプ2とを設け、先端のノズル4より分注した液体を吐出する構成のものが考えられている。このような構成で、必要量の液体はポンプ2を一定時間駆動することによノズル4を介して、一定量分注するようになっている。尚、このバルブ3は液体切れを確実にするためのものである。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】従来の一般の分注器は、シリンジ、電磁バルブ、モータなどで構成されているため、数十〜数百μl (マイクロ・リットル) のわずかな液体を扱う場合でも、装置としては取扱液体量の数千〜1万倍の大きさになってしまうという問題がある。また、上述したように、マイクロバルブやマイクロポンプを組み合わせて分析ユニットを構成するという試みも行われているが、単に液体を測定部まで移動させる程度に留まっており、精密な測定を行うために液体を正確に希釈、混合するための分注機構は考えられていない。また、前述したFluistorの分注器では分注の精度はポンプの性能に大きく依存する。しかしながら、実際にはマイクロマシンで構成されるポンプやバルブは簡単な構造の物が多く、大きな駆動力も望めないことから分注の精度は液体の性質 (圧力、粘性、温度等) に影響を受けやすい。従って、本発明の目的は、上記の問題を考慮して、小型化が可能でありながら、精度の良い分注を行うことのできる分注器を提供することである。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明の第1の態様に係る分注器は、吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体を所定時間、吐出口に流すように開閉可能なバルブとを具備することを特徴とする。

【0009】この態様の特徴は、分注機構に液体の圧力制御機構を組み込むことにより分注器を流れる液体の流速を一定に保ちつつ、バルブの開閉時間を制御することにより精密な分注を行うことである。

【0010】すなわち、分注器に流入する液体の流量が変動すると、同時に液体の圧力が変動する。この変動を圧力センサで検知し、この検出結果をレギュレータにフィードバックしてレギュレータを通過する液体の流量を制御する。この2つの要素（圧力センサとレギュレータ）でフィードバック回路を構成することにより、流入する液体の流量が変動しても、パイプを流れる液体の流量を一定に保つことができる。バルブは開閉により、液体の通過と遮断を制御する機能を有する。このフィードバック回路とバルブとを組み合わせることで分注器内を通過する液体の流速を一定に保ち、その下流のバルブの開閉時間を精密に制御することにより精密な分注が可能となる。

【0011】尚、ここで、圧力センサとしては、圧力により変形しやすい構造と圧電効果を有する薄膜から形成されたものなど、種々の構造が考えられる。例えば、シリコンのマイクロ加工による片持ちはり構造で圧力によるシリコンの抵抗変化を検出するようにしたもので良い。また、レギュレータとしては、前述したFluistorの商品名で発売されているものもその一例で、基本的な構造はバルブと同じであるが、液体の流出口と弁との間隔を適度に制御することにより、液体の流量を変えることで圧力を制御するものである。このレギュレータは圧力センサと組み合わせて用いることにより所定の圧力に設定することができる。そして、バルブとしては弁の開閉により液体の流れを遮断または開放するもので、前述した特開平1-213523、特開平6-95745に記載のものやFluistorなどが用いられ得る。また、このバルブは、ノーマリオープンのものでノーマリクローズのもので良い。

【0012】本発明の第2の態様に係る分注器は、吐出口を一端側に備え、分注される液体が流されるパイプと、このパイプを流れる液体の圧力を測定し、基準の圧力と比較する圧力センサと、この比較結果に基づいて、液体の流量をフィードバック制御して一定に保つレギュレータと、流量が一定に保たれた液体中に気体を導入して、パイプを流れる液体を気体で一定間隔に分離された

一連の液体部分とする気体導入手段と、この一連の液体部分を吐出口に流すように開閉可能なバルブと、このバルブの上流側で液体部分の通過をカウントし、所定数の気体部分の通過に応じて前記バルブを開閉可能な制御手段とを具備することを特徴とする。

【0013】第1の態様において、バルブの開閉時間を精密に制御することにより精密な分注を可能としているが、このバルブの開閉時間の精度はバルブの開閉の応答速度に依存する。一般にバルブが小さくなればなるほど応答は速くなるが、この精度をより確実にするために、この第2の態様では一定流量で流れる液体に空気等の気体を導入して、一連の気体で分離された液体部分を形成し、この液体部分の通過個数を数えることにより分注量を計測して、バルブの開閉を行うようにすることにより、開閉の応答速度に依存することなく精密な分注を可能としている。

【0014】上記第1並びに第2の態様において、前記パイプの他端側に接続され、パイプに流す液体を収容する容器を具備し、この収容された液体の液圧により前記パイプ内に流体を流すようにすることが好ましい。

【0015】マイクロマシン形成したポンプやバルブは非常に小型であり、大きな駆動力は期待できない。従って、例えば試薬瓶のような液体収容容器から液体を取り出すためには補助的な輸送手段を必要とする。ここでは、容器内の液体による液圧を液体の駆動力とする事により補助的な輸送手段を必要とせずに分注器を駆動することを可能としている。

【0016】本発明の第3の態様に係る分注器は、上端に分注される量よりも多い量の液体が供給される容器を備え、前記上端よりも下方に位置する水平部とこの水平部の一端から下方に折曲されこの水平部と前記上端との間に位置した液体溜め部と前記水平部の途中から下方に分岐され先端に吐出口を備えた分岐部とを有するパイプと、前記水平部の他端と分岐部との間の水平部に設けられ、開閉可能な第1のバルブと、前記パイプの分岐部に設けられ、開閉可能な第2のバルブと、第1のバルブが開成され、第2のバルブが閉成されているときに、前記容器を介して供給され、第1のバルブまでの水平部の部分と液体溜め部とに溜められた所定量の液体を、第1のバルブを開成し、第2のバルブを開成することにより吐出口に流すポンプとを具備することを特徴とする。

【0017】この第3の態様で使用される第1並びに第2のバルブ、及びポンプは第1の態様で説明したものと同一のもので良い。液体が供給される容器は、円錐形状や四角錐形状等、下方に向かうのに従って狭くなるような形状のカップで十分なのでシリコンの異方性エッチングまたはガラス版等にエッチングや微細な機械的加工によって比較的簡単に加工できる。前記パイプの液体溜め部と水平部の一部とで容量計が構成され、この容量計に計測された所定量の液体が吐出される。ポンプとして

は、特開平1-266376で開示されているようなものやバルブを複数並べてバルブを順次駆動してポンプとしたものなどが使用され得る。

【0018】この容量計においては、液体溜め部の容器側一端と水平部の第1のバルブ側一端とが大気に連通しており、容器側一端に液体が滴下された場合、この一端側の液体のレベルは水平部のレベルと同じになるように維持される。この結果、この容量計には、常時一定量の液体が溜められる。尚、この容量計は、パイプを所定形状に、例えば、実施例のようにU字形状に折曲することにより構成されるので、精密なものが容易に形成できる。この容量計に滞留された液体はバルブとポンプを用いて取り出すようにすることにより、精密な分注器を構成することができる。上記第1ないし第3の態様の分注器を複数用意し、これら分注器と、分注器の吐出口が夫々接続され、共通吐出口を有する共通パイプと、この共通吐出口と前記吐出口の接続部間の共通パイプに設けられ、相違する分注器により共通パイプに流される異なる液体間に気体を供給し、これら異なる液体を共通パイプ内で気体により分離する気体供給手段とを組み合わせることにより分注器アレイが構成され得る。

【0019】一般的な分析においては多種の試薬を交互に用いるかまたは、2種以上の試薬を混合して用いることが多い。この様なとき分注器を集積化した分注器アレイを用いることにより分析装置を小型化することができる。多種の試薬を用いる場合、分析時に試薬を混合する以外の不必要なときに異種の試薬が混合しては正確な分析をすることはできない。このために、この分注器アレイでは、相違する分注器により共通パイプに流される異なる液体間に気体を供給し、これら異なる液体を共通パイプ内で気体により分離している。この結果、不必要なときに試薬の混合が起きず確実な分析ができる。

【0020】本発明の分注器により構成される分注器アレイと、分注される液体が流され、吐出口を一端側に備えた主パイプと、この主パイプの途中で吐出口に向かって順次設けられ、開閉可能な第1並びに第2のバルブと、これらバルブ間に流入口並びに流出口が接続されて迂回路を形成し、第2のバルブが閉成しているときに主パイプから液体を迂回する迂回パイプと、この迂回パイプに設けられ、開閉可能な第3のバルブと、第2並びに第3のバルブが開成されているときに迂回パイプから液体を吐出口に流すポンプと、第2のバルブと吐出口との間で主パイプに設けられ、第2のバルブを通った液体を測光する測光部とを組み合わせることにより、測定ユニットを構成できる。

【0021】この測定ユニットは、2種以上の、例えば、試薬および試料を混合し、その後光学的な測定を行うのに使用される。この測定ユニットにおいては、第2のバルブを閉成し、第1のバルブを開成して、分注器アレイから順次種類の異なった液体を第1のバルブを介し

て迂回パイプに導入し、その後、この第1バルブを閉成して第3のバルブを開け、ポンプを稼働させて迂回路中を液体を循環させる。この循環により各々独立に導入された種類の異なった液体が次第に混合される。混合が終了し一定の反応時間が経過した後、この液体は測光部にて比色、蛍光測定が行われる。測定終了後、第1のバルブを閉成したまま第2のバルブを開成しポンプを稼働させて被検液体を外部に排出する。この様に構成することにより、各々分離された液体が必要に応じて混合され光学的な測定が効率よく行えるようになる。また、測定後の被検液体を全て排出する機構を備えているので引き続き次の測定を行うことができる。

【0022】この測定ユニットにおいて、迂回路全体の下部に温度制御装置を配設して、混合終了後の反応時間中に加温し、その温度を一定に保つことにより反応時間の短縮、および良好な反応の再現性を得ることができる。

【0023】上記測定ユニットは、基本的に半導体のリソグラフィ技術やマイクロ加工技術を用いて製作されるので半導体のIC技術と同様に集積化が可能である。例えば先の従来技術で述べたようにバルブの大きさを5.5×6.5×2mmとし、これを4インチのシリコンウエハーまたは100mm四方のガラス板に形成するとすると約200個のバルブを乗せることが出来る。3個のバルブで1つのポンプを構成させるとしても、第1の態様の分注器に換算すると60個程度、第2の態様の分注器で30個程度、第3の態様の分注器で20個程度、測定ユニットで40個程度搭載することが出来る。さらに液晶ディスプレイを製造するようなジャイアントマイクロテクノロジーを利用することにより、より大きな基板上に形成することも可能である。

【0024】従って、1枚の基板上に分注ユニットと測定ユニットを組み合わせた分析ユニットを複数配置した分析ユニットアレイを構成することにより大量の測定を効率良く行うことが可能になる。

【0025】本発明の分注器は、マイクロセンサアレイ並びに光学測定ユニットと夫々組み合わせて分析ユニットとし、この分析ユニットをマトリックス状に配置して、複数の試料の複数の測定項目を同時に測定することができるような分析装置を構成することができる。

【0026】4つの分析ユニットを使用する場合には、縦方向には同じ機能の分析ユニットを並べ横方向には異なる機能の分析ユニットを並べ、第1並びに第2の配管ラインを1つの測定項目に対する異なった試薬の組み合わせが縦方向の複数の分析ユニットに接続し、同様に、第3並びに第4の配管ラインを、隣の縦方向の分析ユニットに接続する。また、第1の試料注入口からの配管を横方向の2つの上段の分注ユニットに接続し、同様に、第2の試料注入口をその下の横方向の2つの下段の分注ユニットに接続する。そして、横方向に並べた分析ユニ



ットに共通の廃液排出用の配管ラインを、夫々接続する。このような構成にすることにより、1つの試料に対し横方向の2つの分析ユニットにより2つの測定項目が同時に測定でき、さらにその横方向にならべた一連の分析ユニットを縦方向に配置することにより、複数の試料の複数の測定項目を同時に測定することができる。

【0027】上記分析装置は、1枚の基板上に複数配置した分析ユニットアレイをさらに複数枚組み合わせることにより構成され得る。この場合、4つのカード状の分析ユニットアレイをファイル状に収納し、各々の分析ユニットアレイにはそれぞれ試薬の配管ライン、試料注入口及び廃液体ラインを設ける。この様に分析ユニットアレイを複数組み合わせることにより自動分析装置なみの処理能力が得られ、また分析ユニットアレイの組み合わせ枚数を簡単に変えることができるので、装置の仕様に合わせた設計も容易になる。

【0028】

【実施の形態】

【実施例1】図1に本発明のマイクロ分注器の第1の実施例を示す。この分注器は、下方に延び、その先端に分注された液体を吐出するノズル4を有する細いパイプ14を具備する。このパイプ14の上端には、分注される試薬や試料等の液体を収容した試薬ビン1からなる収容容器が着脱可能に装着される。この試薬ビン1は、開口を下側にしてパイプ14と連通させることにより、中の液体が液体の重力によりパイプ14内に徐々に流入するようにしてパイプ14に接続されている。そして、このパイプ14には、上方より下方に向かって、第1のマイクロバルブ5、マイクロレギュレータ6、マイクロ圧力センサ7、第2のマイクロバルブ8、並びにマイクロポンプ15が順次設けられている。このマイクロ圧力センサ7は、流体の圧力により変形しやすい構造と圧電効果を有する薄膜から形成されたもので、種々の構造のものが採用され得る。例えば、シリコンのマイクロ加工による片持ちはり構造で構成された公知のものが使用される。また、前記マイクロレギュレータ6は、例えば、従来の技術で述べたFluistorの商品名で発売されているものが使用され得、基本的な構造はバルブと同じであるが、液体の流出口と弁の間隔を適度に制御することにより、液体の流量を変えることで圧力を制御するものである。従って、前記マイクロ圧力センサ7と組み合わせて用いることにより、所定の圧力に流体を設定することができ、この結果、パイプ14を流れる液体を所定の流量に保つことが出来る。前記マイクロバルブ5、8は、例えば、ガラス板またはシリコン基板に液体の流路とシリコンゴムシートの弁とが形成され、この弁の開閉のためのアクチュエータが配設された特開平1-266376に記載されているものが使用され得る。このマイクロバルブとしては、ノーマリオープンのものでノーマリクローズのものでも良い。前記マイクロポンプ15

としては、特開平1-266376で述べられているようなものやバルブを3つ以上複数並べてそのバルブを順次駆動してポンプとするものが使用され得る。

【0029】次に、上記構成の分注器の動作を説明する。試薬ビン1をパイプ14の上端に図示のように取着し、第1のマイクロバルブ5を開成する。この結果、試薬ビン1内の試薬は、これの自重によりパイプ14中に徐々に落下してこのパイプ14中を下方に向かって流れる。この試薬は、マイクロレギュレータ6を通してマイクロ圧力センサ7に達する。このときに、マイクロ圧力センサ7により流れる試薬の圧力が測定され、この測定された圧力は予め設定された基準圧力と比較される。そして、測定圧力が基準圧力よりも高い場合には、流量を増加させるように、また、低い場合には流量を減少させる信号をマイクロレギュレータ6に送り、この信号に基づいてマイクロレギュレータ6は、ここを流れる試薬の流量を制御する。即ち、マイクロ圧力センサ7からの信号によりマイクロレギュレータ6は、ここを流れる試薬の流量が常時一定となるようにフィードバック制御される。この流量が一定になることにより、マイクロレギュレータ6を通過した液体の流速は一定に保たれる。そして、流量が一定に保たれた試薬は、第2のマイクロバルブ8に達する。このときに、マイクロバルブ8の開閉時間を制御して、所定量の試薬をノズル4を介して分注する。この結果、所定の量の試薬をノズル4を介して分注することが出来る。この試薬のノズル4からの分注は、必要に応じてマイクロポンプ15を駆動して行っても良い。

【0030】尚、図1にて符号13は、試薬のパイプ14中への落下によって試薬ビン1内部が負圧になるのを防止するように、ビン1内と大気とを連通するパイプを示す。

【0031】上記構成の分注器においては、圧力と流速の関係はベルヌーイの定理から一定の関係であることから、圧力をモニターすることにより流体の流速をモニターすることができる。

【0032】この実施例の分注器においては、試薬ビン1の底部から試薬を導出し、ビン内部に貯留されている液体の圧力を試薬の輸送力に利用しているので輸送のためのポンプ等を省略することができるので構造も簡単になり、さらに小型化も可能になる。また、マイクロレギュレータ6とマイクロ圧力センサ7とによって流量を一定に保つためのフィードバック回路が形成されているため、マイクロ分注器に流入する試薬の量に変動が生じても分注量を精度良く維持することが出来る。

【0033】尚、マイクロレギュレータは上述のように構造がバルブに酷似しており、バルブとして機能させることもできるのでマイクロバルブを除き、マイクロ圧力センサ7とマイクロレギュレータ6のみでマイクロ分注器を構成することも可能である。また、このマイクロ分

注器は試薬を輸送する機能は有していないので、マイクロ分注器の流入口または流出口にマイクロポンプ15を配置して試薬を輸送する機能を付加してもよい。

【0034】また、マイクロ圧力センサー7はマイクロレギュレータ6の近傍に設置されていれば位置は問題とならず、マイクロレギュレータの下流側のみならず上流側に設けられても良好なフィードバックが可能である。

【0035】〔実施例2〕図2に本発明のマイクロ分注器の第2の実施例を示す。この分注器は、下方に延び、その先端に分注された液体を吐出するノズル4aを有する細いパイプ14aを具備する。このパイプ14aの上端には、分注される試薬や試料等の液体を収容した試薬ビン1aからなる収容容器が着脱可能に装着される。この試薬ビン1aは、開口を下側にしてパイプ14aと連通させることにより、中の液体が液体の重力によりパイプ14a内に徐々に流入するようにしてパイプ14aに接続されている。そして、このパイプ14aには、上方より下方に向かって第1のマイクロバルブ5a、マイクロレギュレータ6a、マイクロ圧力センサ7a、マイクロバブルセンサ10a、第2のマイクロバルブ11aが順次設けられている。また、このパイプ14aのマイクロ圧力センサ7aとマイクロバブルセンサ10aの間には分岐パイプ14bの一端が接続されている。この分岐パイプ14bには、第3のマイクロバルブ8aとマイクロポンプ9aとが順次設けられている。また、この分岐パイプ14bの他端には、空気のような気体を分岐パイプ14bを介してパイプ14aに送り、パイプ14a中を流れる試薬を気体で一定間隔に分離された一連の液体部分とする気体導入手段（図示せず）が接続されている。この気体導入手段としては、一定の流量で空気を連続的に送風する送風機構もしくは、分岐パイプ14bを一定のガス圧に維持するような圧力維持機構等が使用される。この実施例に用いられているマイクロバルブ5a、8a、11a、マイクロレギュレータ6a、マイクロ圧力センサ7a、並びにマイクロポンプ9aは第1実施例で述べたのと同様のもので良い。また、マイクロバブルセンサ10aとしては、フォトカップラを用いてパイプ14a中を流れる試薬と空気との光の透過率の違いを利用して、気体で一定間隔に分離された一連の液体部分の数をカウントする手段や、流路の両側に一對の電極を形成し伝導度の違いにより液体部分の数をカウントするものが用いられる。

【0036】以下に、第2の実施例の分注器の動作を説明する。第1のマイクロバルブ5aを開成することにより、試薬ビン1aの底部から試薬は、パイプ14a中を通り、マイクロバルブ5a並びにマイクロレギュレータ6aを介してマイクロ圧力センサ7aに達する。マイクロ圧力センサ7aでは流れる試薬の圧力が測定され、所定の圧力に対し、圧力が高い場合には流量を増加させるように、低い場合には流量を減少させるようにマイクロ

レギュレータ6aにフィードバックがかけられる。従って、マイクロレギュレータ6aを通過した試薬の流速は一定に保たれる。この一定の流速で流れているパイプの途中に空気導入用の分岐パイプ14bが接続されている。この空気導入用の分岐パイプ14bには第3のマイクロバルブ8aとマイクロポンプ9aとが配置されており、一定の流速でパイプ14a中を流れている試薬中に強制的に一定の速度で空気を送り込み、空気と試薬とが一定の間隔で分節された流れを作り出している。即ち、パイプ14a中を流れる試薬を空気1bで一定間隔に分離された一連の試薬部分2bとしている。この分節された流れをバルブセンサ10aでモニターし、通過した試薬部分2bの数をカウントし、その下流にあるマイクロバルブ11aの開閉時間を制御することにより所定の試薬量をノズル4aを介して分注することが出来る。

【0037】ここで、エアパイプ13aは試薬の落下によって試薬ビン1a内部の試薬にかかる大気圧が減少しないように空気を補給するためのパイプである。また、圧力と流速の関係はベルヌーイの定理から一定の関係にあり、従って、圧力をモニターすることにより流体の流速をモニターすることができる。

【0038】この第2の実施例の分注器においては、試薬ビン1aの底部から試薬を導出し、ビン内部に貯留されている試薬の圧力を試薬の輸送力に利用しているので輸送のためのポンプ等を省略することができるので構造の簡単になり、さらに小型化も可能になる。また、マイクロレギュレータ6aとマイクロ圧力センサ7aとによって流量を一定に保つためのフィードバック回路が形成されているため、マイクロ分注器に流入する試薬量に変動が生じて分注量を精度良く維持することが出来る。さらに、第2のバルブ11aの開閉時間の精度はこのバルブ11aの開閉の応答速度に依存し、それが分注精度に影響を及ぼすことがあるが、一定流量で流れる試薬に空気のバブルを間欠的に導入して、一連の試薬部分2bとし、この通過数をカウントして、バルブ11aの開閉を制御することにより、バルブ開閉の応答速度に依存することなく精密な分注が可能となる。

【0039】なお、マイクロレギュレータ6aは上述のように構造がバルブに酷似しており、バルブとして機能させることもできるのでマイクロバルブを除き、マイクロ圧力センサ7aとマイクロレギュレータ6aのみでマイクロ分注器の主要部を構成することも可能である。また、マイクロ圧力センサ7aはマイクロレギュレータ6aの近傍に設置されていれば位置は問題とならずマイクロレギュレータ6aの前後どちらでも良好なフィードバックが可能である。

【0040】〔実施例3〕図3に本発明のマイクロ分注器の第3の実施例を示す。この分注器のパイプ17は、カップ状の容器8が設けられた上端よりも下方に位置する分岐水平部17aと、この水平部の一端から下方に折

曲されこの水平部と前記上端との間に位置した液体溜め部17bと、前記水平部17aの途中から下方に分岐され先端に吐出口を備えたノズルが形成された垂直部17cとからなる。このパイプ17の水平部17aには、下流側に向かって順次、第1のマイクロバルブ10と、液体センサー11と、第1のマイクロポンプ12aとが設けられている。そして、この水平部17aの先端は開口して大気と連通している。また、前記垂直部17cには、下方に向かって順次第2のマイクロバルブ16と、第2のマイクロポンプ12bとが設けられている。そして、前記液体溜め部17bは、水平部17aの基端からU字状にパイプを曲折させて形成されている。

【0041】この第3の実施例の分注器で用いられるマイクロバルブ10、16、並びにマイクロポンプ12a、12bとしては、第1実施例で述べたものと同じものが使用され得る。また、液体センサー11としては、第2の実施例で述べたバブルセンサーをそのまま用いることが出来る。カップ状の容器8は、図に示すように円錐状または四角錐の形状で十分なので、これはシリコンの異方性エッチングまたはガラス版等にエッチングや微細な機械的加工によって比較的簡単に加工できる。前記液体溜め部17bは、水平部17aのバルブ10までの部分と組みをなして、マイクロ容量計として機能する。マイクロポンプ12a、12bとしては、特開平1-266376で述べられているようなものやバルブを複数並べてそのバルブを順次駆動してポンプとするものが利用される。

【0042】この第3の実施例の分注器の特徴は、マイクロ容量計を用いて、この容量計の容積で限定された量の液体のみを採取することにある。以下にその動作を図3に従って説明する。

【0043】最初に、第1のバルブ10を開成し、第2のバルブ16を閉成した状態で、液体をカップ8に矢印で示すように滴下する。この滴下量は、所定量以上であれば正確である必要はない。この結果、滴下された液体は、液体溜め部17bに一定量溜まると共に、過剰の液体は第1のバルブ10を通過して、水平部17aの先端から外部に排出される。この後、第1のバルブ10を閉成すると共に、第2のバルブ16を開成して、第2のポンプ12bを作動させて容量計内に貯留されていた液体をノズルを介して、矢印で示すように下方に分注する。同様に、第1のバルブ10が閉成された後に、第1のポンプ12aも作動させて、バルブ10の下流側の水平分17aの部分に溜まっている余剰の液体を外部に排出する。

【0044】次に、上記マイクロ容量計の機能をより詳細に説明する。両端が開放されたU字構造を持つパイプに液体が滴下された場合、パイプの両側の液体のレベルは液体静力学上等しくなる。図3に示すようにU字構造の一方を水平に（またはそれ以下に折り）曲げると、滞

留する液体はU字構造の両側で折り曲げた地点以下にしか留まることはできない。従って、一定量以上の液体をU字構造に滴下しても、U字構造に滞留する液体は常に一定で滞留可能な液体量以上の液体は折り曲げられた流路、即ち、水平部17aに流れ込む。この折り曲げられた流路の途中に第1のマイクロバルブ10を配置し、これを開成から閉成に切換えることにより、流れ込んだ液体を途中で遮断できるようにしている。また、この計量の間、第2のマイクロバルブ16は閉成したままであり、また垂直部17cは極めて細いので、液体が垂直部17cに流れ込むことはない。従って、液体は、ハッチングで示すように、液体溜め部17bと水平部17aの一部とにより構成された容量計内に残り、第2のマイクロバルブ16を開成し、第2のマイクロポンプ12bを動作させることにより、この計量された液体のみを分注することができる。従って、精密なマイクロ容量計を形成することができる。

【0045】前記液体センサ11は所定量以上の液体がカップ状の容器8に滴下されているかどうかを確認するためのもので、誤って所定量以下の液体が容器8に滴下された場合には、液体センサ11を液体が通過しないので、液体の存在を感知することができず、エラー信号を出力する。従って、所定量以下の液体を分注してしまうことがなく、動作の正確性を保証することが出来る。

【0046】本実施例においてマイクロ容量計を構成する液体溜め部をU字状としたが、例えば、V字形や半円環形等上記の機能を満たすものであればどのような形状でも良い。

【0047】一般的な分析においては多種の試薬を交互に用いるか、または2種以上の試薬を混合して用いる場合が多い。以下に、このような分析に適した分注器アレイを上記実施例の分注器を利用して構成した例を測定手段と組み合わせて測定ユニットとした場合を、図4を参照して説明する。

【0048】図中符号19a, 19b, 19cは、夫々第1ないし第3の分注器を示し、これら分注器としては、前記第1ないし第3の実施例のものが使用され得る。これら分注器19a, 19b, 19cの吐出口（ノズル先端）は一端に共通吐出口を有する共通パイプ24の基端側に夫々接続されている。また、夫々の分注器のパイプの吐出口近くには、マイクロバルブ21a, 21b, 21cを備え、空気等の気体を供給するための分岐パイプ20a, 20b, 20cが接続されている。これらマイクロバルブは、前記実施例で説明したものと同一のもので良い。このようにして、3つの分注器からなる分注器アレイが構成されている。

【0049】前記共通パイプ24の下流側には、マイクロセンサーアレイ41とマイクロポンプ26とが設けられている。このセンサアレイ14としては、例えば、特開平3-122558で提案されているように、シリコ



ンウエハー上に形成した液流路に複数のマイクロセンサーを組み込んだものが使用され得る。

【0050】次に、このような構成の測定ユニットの動作を説明する。まず、第1の液体（標準液体1）を第1の分注器19aに液体入口18aを介して供給し、この分注器で分注された所定量の液体をマイクロポンプ26を作動させることにより共通パイプ24を介してセンサアレイ41に導く。そして、このセンサアレイ41で測定された第1の液体を共通吐出口を介して外部に排出させる。尚、第1の液体が共通パイプ24に供給した後、第1のマイクロバルブ21aを開成して矢印で示すように空気を共通パイプ24に供給する。続いて第2の液体（標準液体2）を第2の分注器19bに液体入口18bを介して供給し、ここで分注された液体をマイクロポンプ26により共通パイプ24を介してセンサアレイ41に導き測定を行う。そして、前記と同様に、第2の液体が共通パイプ24に供給した後、第2のマイクロバルブ21bを開成して矢印で示すように空気を共通パイプ24に供給する。最後に、第3の液体（測定試料）を第3の分注器19cに液体入口18cを介して供給し、ここで分注された液体をマイクロポンプ26により共通パイプ24を介してセンサアレイ41に導き前記と同様にして測定を行うと共に、第3のマイクロバルブ21cを介して空気を供給する。

【0051】上記のように分注器ユニットを構成することにより、第1の液体と第2の液体との間、並びに第2の液体と第3の液体との間に夫々空気を存在させて、液体相互が混合するのを防止して複数種類の液体を分注することができる。

【0052】このような構成の測定ユニットで使用するセンサアレイ41の個々のセンサー42としては電解質（Na、K、Cl、Ca、Li測定）、血液ガス（ $\text{PO}_2$ 、 $\text{PCO}_2$ 、pH）、酵素（グルコース、BUN）等のセンサーが用いられるが、第1の液体を標準液体1、第2の液体を標準液体2として測定しセンサーの校正を行い、最後に血液等々の測定試料を測定することにより全自動の分析が出来る。

【0053】このようにマイクロ分注器アレイとセンサアレイとを組み合わせることにより1つの分析ユニットで1度に複数の項目を測定することが出来、またオンチップ上で分析装置を構成することができるので小型化が可能となる。

【0054】なお、マイクロポンプの位置はマイクロセンサーアレイ41の上流でも良い。また、本実施例では3つの分注器でアレイを構成したが、必要に応じて、4つ以外の数の分注器でアレイを構成しても良い。

【0055】次に、実施例の分注器を複数組み合わせ分注器アレイを構成し、2種以上の試薬および試料を混合し、その後光学的な測定を行うための測定ユニットを図5を参照して説明する。

【0056】尚、この図5では、分注器アレイは、図4に示すものと実質的に同一なので省略してある。図5.

(a)に示すように、基端側に図示しない分注器アレイが接続された共通パイプ24には、下流側に向かって順次第1のマイクロバルブ35、ミクスチャー部36、第2のマイクロバルブ37、光学測定部36a、並びに第1のマイクロポンプ38が設けられている。また、共通パイプ24には迂回パイプ24aが、この流入口がミクスチャー部36と第2のマイクロバルブ37との間に接続され、流出口が第1のマイクロバルブ35とミクスチャー部36との間に接続されるようにして連通されている。そしてこの迂回パイプ24aには、下流側に向かって第3のマイクロバルブ40と、第2のマイクロポンプ39とが設けられている。この迂回パイプ24aと共通パイプ24のミクスチャー部36を含む一部とで循環可能な迂回路が構成され、この迂回路の下部に温度制御装置35aと温度検出素子35bとが配置され、迂回路を流れる液体を所定の温度に維持できるようになっている。

【0057】この装置に用いられるマイクロバルブ35、37、40及びマイクロポンプ38、39は第1実施例で述べられている物と同じである。また、前記ミクスチャー部36は、共通パイプ24の径を一部大きくして形成することができる。

【0058】次に、このような構成の測定ユニットの動作を図5(a)に従って説明する。まず、第1のバルブ35と第2のバルブ37を開成し、また第3のバルブ40を閉成した状態で、第1のポンプ38を動作させ、矢印で示すように、分注器アレイから順次種類の異なった液体を光学測定ユニットの迂回路の一部に導入する。そして、迂回路の両側のバルブ35、37を閉成し、また第3のバルブ40を開け、ポンプ39を稼働させて、迂回路中の液体を循環させる。この循環中に、流路より大きな径を持つミクスチャー部36で、空気で分離されていた液体が混合され易くなる。この混合を一定時間持続させ、さらに迂回路全体の下部に配設された温度制御装置35a及び温度検出素子35bによりインキュベーションを行う。混合が終了した後、ポンプ39の駆動を停止し、一定時間この状態を保って混合液体を反応させる。この一定の反応時間が経過した後、この混合液体を、第1並びに第2のバルブ35、37を開成し、第3のバルブ40を閉成し、また第1のポンプ38を駆動して測光部36aに導き、比色測定を行う。この測定終了後、第3のバルブ40を開成し、第1並びに第2のポンプ39、38を稼働させることにより被検液体を、共通パイプ24の先端から矢印で示すように外部に排出する。この様に構成することにより、各々分離された液体が必要に応じて混合され光学的な測定が効率よく行えるようになる。また、測定後の被検液体を全て排出する機構を備えているので引き続き次の測定を行うことができ



る。この測定ユニットでは光学測定部を迂回路の外に組み込んだが、迂回路の中に設置することも可能である。また、ミクスチャー部36と測光部36aを一つにまとめることも可能である。さらに、分注器ユニットとして図4に示す異なる液体相互を空気により分離するものを使用した。単にバルブにより順次異なる液体を供給できるような分注器アレイでも良い。

【0059】前記測光部36aとしては、例えば、図5(b)、(c)に示すような構造のものが採用され得る。図5(b)に示すものは、一側面にシリコン酸化膜72が形成されたシリコン基板71の他側面に流路を形成し、さらに異方性エッチングにより、シリコン酸化膜72を残してシリコン基板71の中央部に貫通孔を形成した後、ガラス板70をシリコン基板71の他側面に陽極接合して製作したものである。このような測光部では、液体73が図でハッチングで示すように流路と貫通孔とに満たされ、矢印74で示す光をこの液体を透過させてこの透過光の強度やスペクトルを検出することにより測定が行われる。図5(c)に示すものは、ガラス板79の両側面に流路76、76を夫々形成するとともに、これら流路76、76相互を接続する貫通孔81を形成し、さらに、このガラス板79の両側面にガラス板75、78を陽極接合により張り合わせることににより構成されている。このような測光部においては、測定用の光(矢印77で示す)を貫通孔81を透過させることにより測定が行われ、液体量が少なくても測定のための光路長を確保することが出来る。この場合、貫通孔81の表面を液体より屈折率の低い物質で被覆して、光を効率よく透過させることが望ましい。

【0060】前記迂回路全体の下部に温度制御部35a及び温度検出素子35bを配設しても良い。光学測定ユニットはガラス基板やシリコン基板上に形成されるので裏面は平坦である。従って、その平坦な部分に容易に温度制御装置35aやサーミスタのような温度検出素子35baを配設する事ができる。加温することにより反応時間の短縮、および良好な反応の再現性を得ることができる。温度制御素子としてはペルチエ素子等が用いられるが、加温のみのヒーターとしては用いる場合には既成のパネルヒータを張り合わせて用いることも可能であるが、ニクロム線などの抵抗体を直接張り合わせたり、蒸着やスパッタ等の方法でヒータを形成することも可能である。温度計としてはサーミスタを例示したが、熱電対、白金測温体なども利用できる。

【0061】次に、前記分注器アレイとマイクロセンサアレイとからなる分析ユニットと、分注器アレイと光学測定ユニットとからなる分析ユニットとを複数組み合わせ、複数の測定項目を同時に測定することの可能な分析装置を図6を参照して説明する。

【0062】この装置は、図4を参照して説明した分注器ユニットとマイクロセンサアレイ、およびこの分注器

アレイと図5を参照して説明した光学測定ユニットとを使用し、一つの基板に集積化した分析ユニットアレイとして形成することが可能である。即ち、これら測定ユニットは基本的には半導体のリソグラフィ技術やマイクロ加工技術を用いて製作されるので半導体のIC技術と同様に集積化が可能である。例えば、4インチのシリコンウエハーまたは100mm四方のガラス板上に約200個のバルブを乗せることが出来る。3個のバルブで1つのポンプを構成させるとしても第1の実施例のマイクロ分注器に換算すると60個程度、第2の実施例のマイクロ分注器で30個程度、第3の実施例のマイクロ分注器で20個程度、図4に示すのマイクロセンサアレイで40個程度搭載することが出来る。従って、本実施例に示したように100mm四方のガラス板上に分注ユニットと測定ユニットを組み合わせた分析ユニットを4つ配置した分析ユニットアレイを十分な余裕を持って構成することができる。

【0063】図6において、第1の分析ユニット51は分注器アレイ51aと、マイクロセンサアレイ51bとからなり、第2の分析ユニット52は分注器アレイ52aと、光学測定ユニット52bとからなっている。同様に第3の分析ユニット54は分注器アレイ54aと、マイクロセンサアレイ54bとからなり、第4の分析ユニット55は分注器アレイ55aと、光学測定ユニット55bとからなっている。そして、図示するように、同じ機能を果たす分析ユニット(第1の分析ユニット51と第3の分析ユニット54、並びに第2の分析ユニット52と第4の分析ユニット55)とは縦方向に配設され、そして異なる機能を果たす分析ユニット(第1並びに第3の分析ユニット51、54と、第2並びに第4の分析ユニット52、55)とは横方向に配設され、全体として4つの分析ユニットはマトリックス状に配設されている。

【0064】前記マイクロセンサアレイ51b、54bは、例えば、イオン濃度測定の際にはイオンセンサのアレイであり、グリコース等の検出には酵素センサのアレイである。

【0065】1つの測定項目に対する2種の試薬のための第1並びに第2の配管ライン46、47が、第1並びに第3の分析ユニット51、54の分注器アレイ51a、54aに試薬1並びに試薬2を供給するように接続されている。同様に第3並びに第4の配管ライン49、50が第2並びに第4の分析ユニット52、55の分注器アレイ52a、55aに試薬3並びに試薬4を供給するように接続されている。一方、第1の試料注入口48からの配管48aは第1並びに第2の分注ユニット51、52に接続され、同様に、第2の試料注入口53からの配管53aは第3並びに第4の分注ユニット54、55に接続されている。この結果、試薬は縦方向に並べられた分析ユニットに共通して供給され、また試料は横

方向に並べられた分析ユニットに共通して供給される。尚、配管ライン46a及び47aは分析ユニット第1並びに第2の分析ユニット51、52および第3並びに第4の分析ユニット54、55にそれぞれ接続された廃液体ラインをまとめたものである。

【0066】以下に、上記分析装置の動作を図6を参照して説明する。測定試料1を第1の試料注入口48に、また測定試料2を第2の試料注入口53にそれぞれ滴下する。この結果、所定量の測定試料1が第1並びに第2の分析ユニット51、52内の分注器アレイ51a、52aで、測定試料2が第3並びに第4の分析ユニット54、55内の分注器アレイ54a、55aで分注されて、マイクロセンサーアレイ51b及び54b並びに光学測定ユニット52b及び55bに導入される。続いて、測定項目1に対応する試薬の第1の配管ライン46から供給された所定量の試薬1が分析ユニット51、54内の分注器アレイ51a、54aで分注されて、マイクロセンサーアレイ51b、54bに導入される。同様に、測定項目1に対応する試薬の第2の配管ライン47から供給された所定量の試薬2が分析ユニット51、54内の分注器アレイ51a、54aで分注されて、マイクロセンサーアレイ51b、54bに導入される。これらの一連の操作でセンサの校正と測定試料の測定、例えば電気化学的測定が行われ、測定項目1に対する測定が終了する。

【0067】測定項目2に対応する試薬の第3の配管ライン49から供給された所定量の試薬3が分析ユニット52、55内の分注器アレイ52a、55aで分注されて、光学測定ユニット52b、55bに導入される。同様に、測定項目2に対応する試薬の第4の配管ライン50から供給された所定量の試薬4が分析ユニット52、55内の分注器アレイ52a、55aで分注され光学測定ユニット52b、55bに導入される。光学測定ユニット52b、55b内では測定試料1並びに2と、試薬3および4が混合されインキュベーションの後比色測定が行われる。

【0068】この配管の接続では1つの試料に対し横方向の分析ユニットにより複数の測定項目が同時に測定でき、さらにその横方向に並べた一連の分析ユニットを縦方向に配置することにより、複数の試料の複数の測定項目を同時に測定することができる。この分析器においては、縦、横2つずつの4つの分析ユニットで構成した例を示したが、より多くの分析ユニットを配置した分析アレイを構成することも可能である。また、分注器アレイ

とマイクロセンサーアレイまたは光学測定ユニットの組み合わせもこの限りではなく、必要に応じいろいろな構成が可能である。

【0069】さらに、1枚の基板上に複数配置した分析アレイをさらに複数枚組み合わせる事により自動分析装置なみの処理能力を実現する事ができるようになる。図7に示すようにカード状の分析アレイを59、60、61というようにファイル状に収納し、1枚目の分析アレイにはそれぞれ試薬の配管ライン56、56a、56b、56c、試料注入口57、58、及び廃液体ライン59、60が設けられる。2枚目、3枚目の分析アレイにも同様の試薬配管ライン、試薬注入口および廃液体ラインが設けられる。この様に分析アレイを複数組み合わせることにより自動分析装置なみの処理能力が得られるようになる。また分析アレイの組み合わせを簡単に変わることができるので、測定項目を限定して測定試料の数を増やしたり、測定試料の数を限定して測定項目を増やすなど装置の仕様に合わせた設計も容易になる。

【0070】

【発明の効果】本発明に係わる分注器においては、小型化が可能であり、また精度良く一定量の液体の分注を行うことができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の第1の実施例に係わるマイクロ分注器を概略的に示す図である。

【図2】本発明の第2の実施例に係わるマイクロ分注器を概略的に示す図である。

【図3】本発明の第3の実施例に係わるマイクロ分注器を概略的に示す図である。

【図4】本発明の実施例に係わるマイクロ分注器と測定手段とを組み合わせ構成した測定ユニットを概略的に示す図である。

【図5】測定ユニットの他の例を概略的に示す図である。

【図6】本発明の実施例に係わる分注器を複数個組み合わせ構成された分注器アレイと光学測定ユニットと、分析ユニットとからなる分析装置を示す図である。

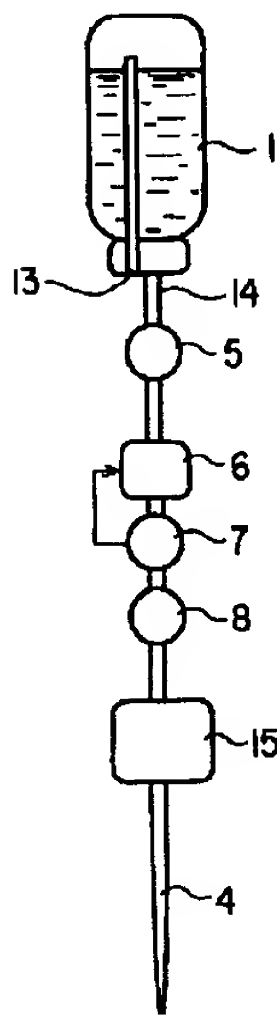
【図7】図6に示す分析装置の構成の一例を示す斜視図である。

【図8】従来の分注器の一例を概略的に示す図である。

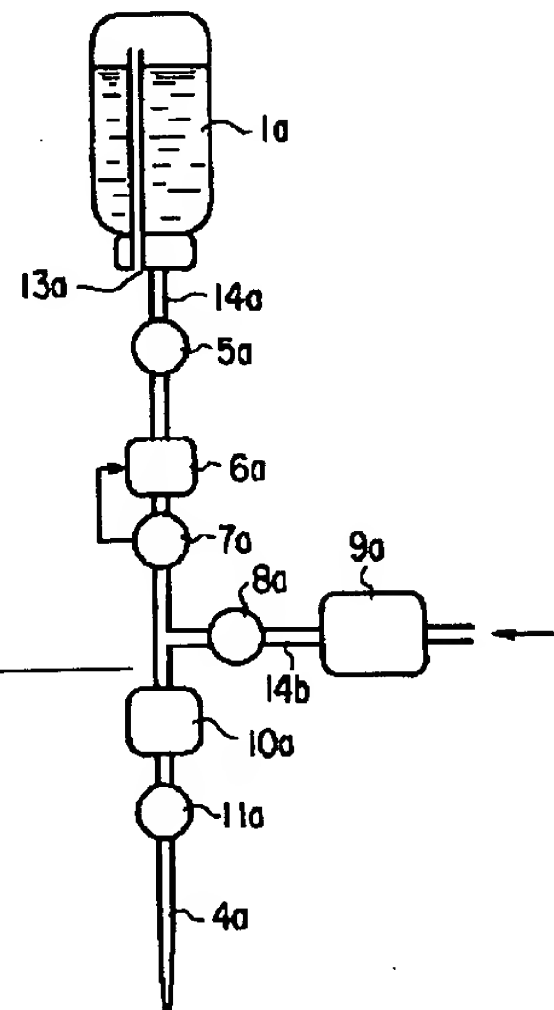
【符号の説明】

4…ノズル、5、8…マイクロバルブ、6…マイクロレギュレータ、7…マイクロ圧力センサ、14…パイプ、15…マイクロポンプ。

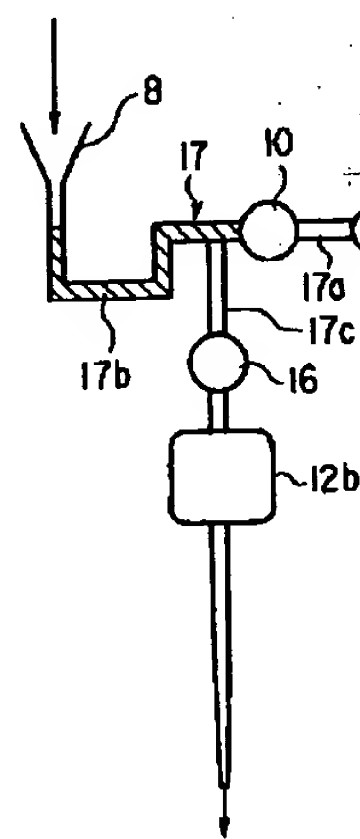
【図1】



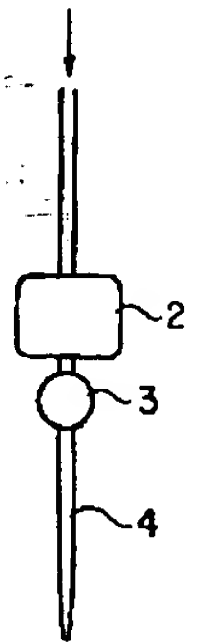
【図2】



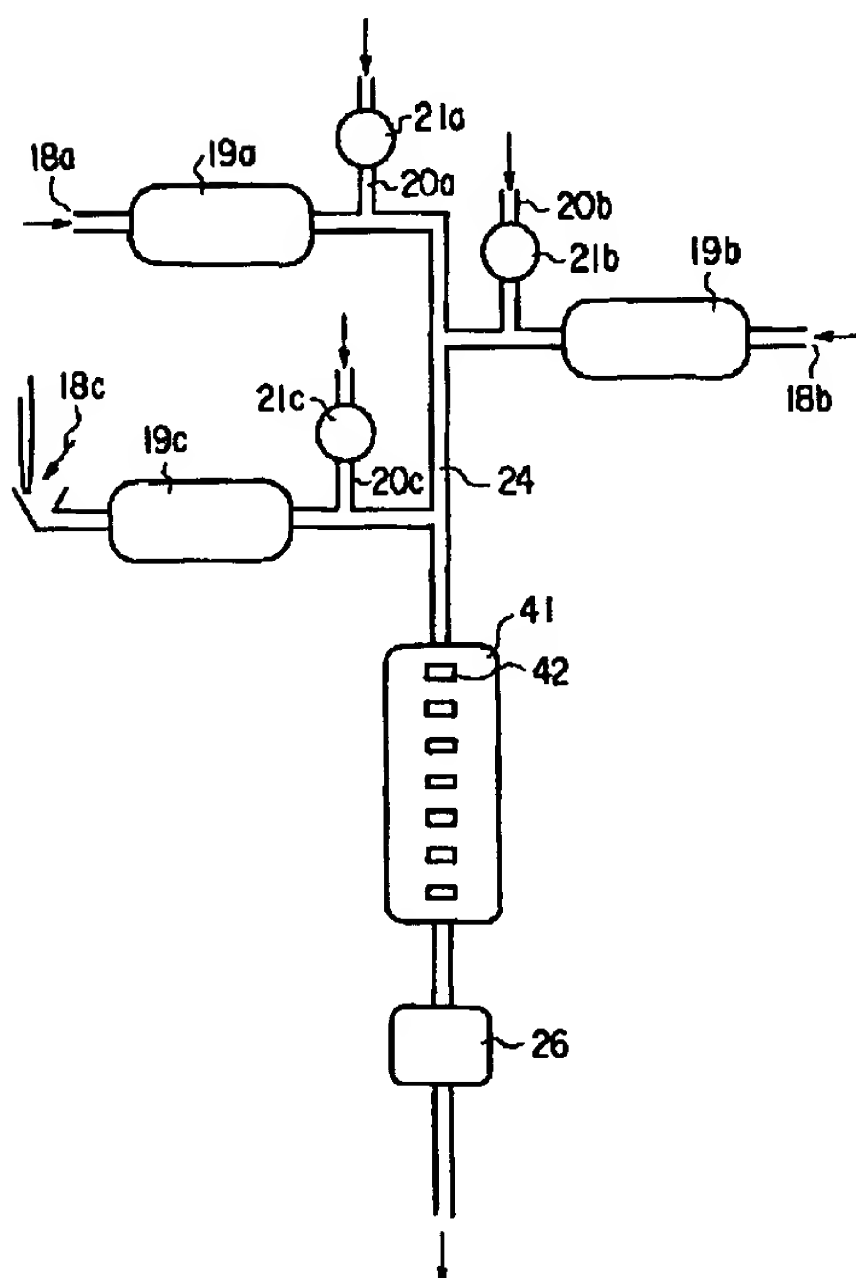
【図3】



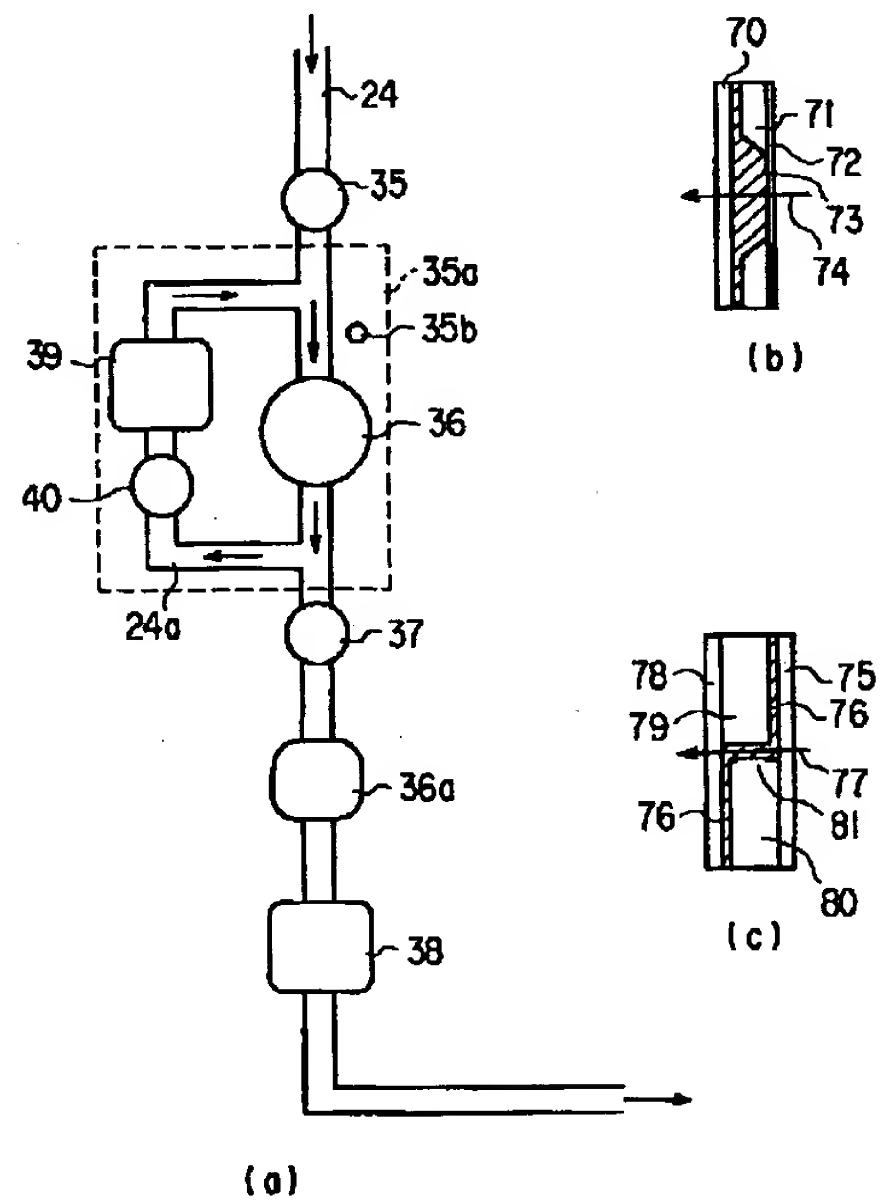
【図8】



【図4】



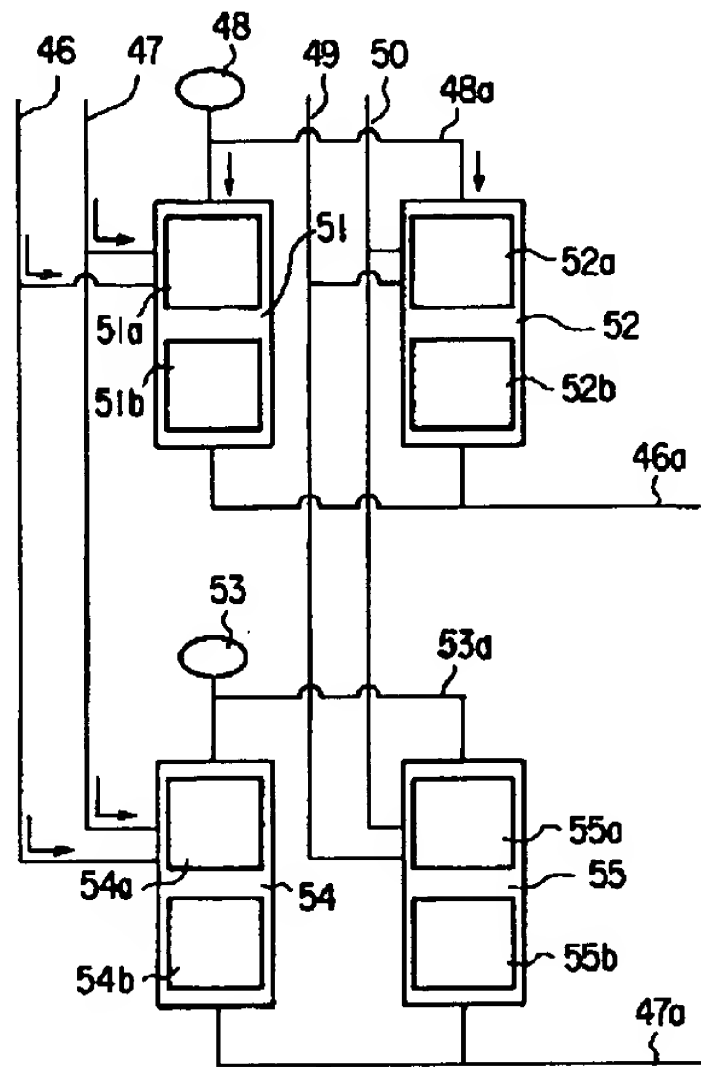
【図5】



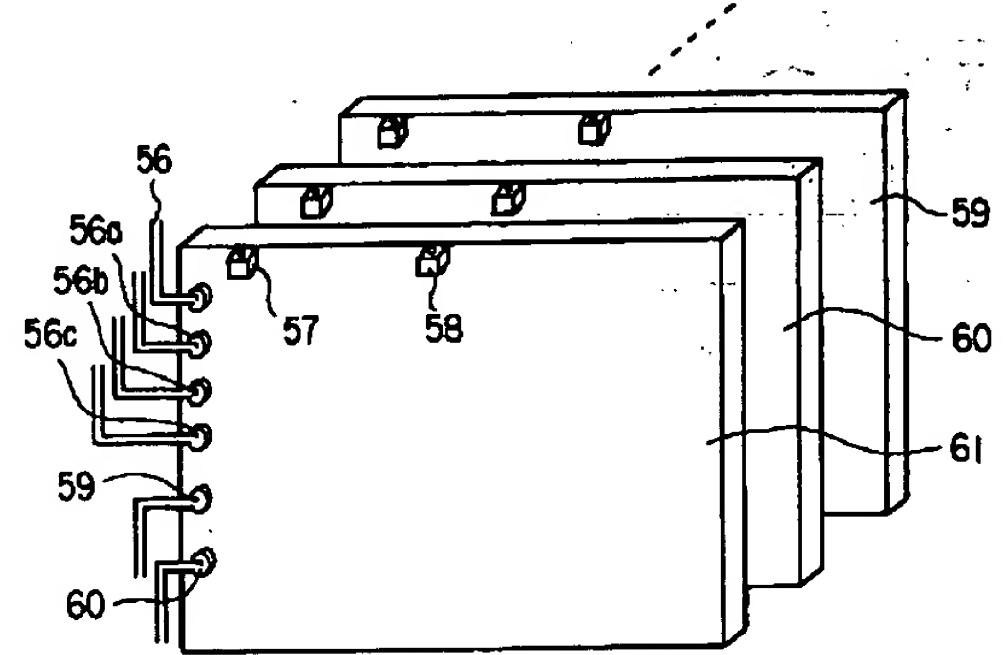
**This Page Blank (uspto)**



【図6】



【図7】



This Page Blank (uspto)

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 09043251  
PUBLICATION DATE : 14-02-97

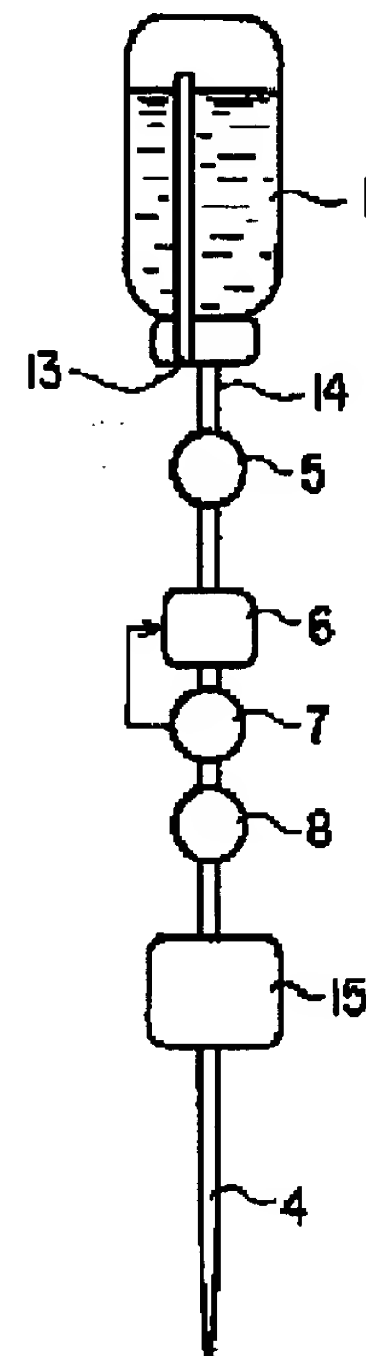
APPLICATION DATE : 03-08-95  
APPLICATION NUMBER : 07198750

APPLICANT : OLYMPUS OPTICAL CO LTD;

INVENTOR : SHINOHARA ETSUO;

INT.CL. : G01N 35/10

TITLE : DISPENSER



ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a dispenser capable of accurately dispensing with the possibility of the reduction in size.

SOLUTION: The dispenser comprises a pipe 14 having a nozzle 4 at its lower end side and a reagent bottle 1 mounted at the upper end side to contain liquid such as reagent or specimen to be dispensed. At the pipe 14 a first microvalve 5, a microregulator 6, a micro-pressure sensor 7, a second microvalve 8 and a micropump 15 sequentially provided from above toward down. The pressure of the reagent flowing in the pipe is measured by the sensor 7, and the regulator 6 maintains the flow rate of the reagent flowing in the pipe constant based on the measured pressure. The reagent is dispensed via the nozzle under the control of the switching time of the second microvalve.

COPYRIGHT: (C)1997,JPO

**This Page Blank (uspto)**



# PATENT COOPERATION TREATY

*LEPSON*  
*EEB* *GKK*

From the:  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

WOODLEY, Samuel S.  
DARBY & DARBY P.C.  
805 Third Avenue  
New York, N.Y. 10022-7513  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

**DUE:** September 3, 2002  
Docketed on \_\_\_\_\_ by PA for \_\_\_\_\_  
Docketed without file ☐  
Attorney \_\_\_\_\_

## PCT

**WRITTEN OPINION**  
(PCT Rule 66)

|  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>3153/2G638-WO</b>  |   | <b>REPLY DUE</b> <b>within 0 month(s) and 21 days</b><br>from the above date of mailing |  |
| International application No.<br><b>PCT/US01/18400</b>   | International filing date (day/month/year)<br><b>05/06/2001</b> | Priority date (day/month/year)<br><b>05/06/2000</b>                                     |  |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br><b>C12Q1/68</b> |   |   |  |
| Applicant<br><b>CALIFORNIA INSTITUTE OF TECHNOLOGY et al.</b>  |   |   |  |

1. This written opinion is the **second** drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 

|      |                                     |  |
|------|-------------------------------------|--|
| I    | <input checked="" type="checkbox"/> | Basis of the opinion   |
| II   | <input type="checkbox"/>            | Priority   |
| III  | <input type="checkbox"/>            | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability   |
| IV   | <input type="checkbox"/>            | Lack of unity of invention   |
| V    | <input checked="" type="checkbox"/> | Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| VI   | <input type="checkbox"/>            | Certain document cited   |
| VII  | <input type="checkbox"/>            | Certain defects in the international application   |
| VIII | <input type="checkbox"/>            | Certain observations on the international application  |
3. The applicant is hereby **invited to reply** to this opinion.
 

**When?**      See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

**How?**      By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

**Also:**      For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.  
 For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.  
 For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

**If no reply is filed,** the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: **05/10/2002**.

|   |  |
|---|--|
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><div style="display: flex; align-items: center;"> <div>             European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2<br/>             NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas<br/>             Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl<br/>             Fax: +31 70 340 - 3016           </div> </div> | Authorized officer / Examiner<br><b>Tiede, R</b><br><hr/> Formalities officer (incl. extension of time limits)<br><b>Smits, A</b><br>Telephone No. +31 70 340 3596 |
|---|--|



This Page Blank (uspto)

## WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US01/18400

### I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"*):

#### Description, pages:

1-142 as originally filed

#### Claims, No.:

1-92 as originally filed

#### Drawings, sheets:

1/23-23/23 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:

**This Page Blank (uspto)**



## WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US01/18400

☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

*(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

### V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

- |                               |                               |
|-------------------------------|-------------------------------|
| 1. Statement                  |                               |
| Novelty (N)                   | Claims 1,10,11,15,57,60,70,82 |
| Inventive step (IS)           | Claims 1-92                   |
| Industrial applicability (IA) | Claims                        |

2. Citations and explanations  
**see separate sheet**

**This Page Blank (uspto)**